



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑳ Aktenzeichen: P 33 15 805.3
㉔ Anmeldetag: 30. 4. 83
㉕ Offenlegungstag: 8. 11. 84

DE 33 15 805 A 1

㉗ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

㉘ Erfinder:
Herrmann, Udo, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE;
Voegel, Herbert, Dr., 5090 Leverkusen, DE; Andrews,
Peter, Dr., 5600 Wuppertal, DE; Zembrod, Alfred,
Dipl.-Phys. Dr., 5060 Bergisch-Gladbach, DE; Klaas,
Matthias, 5083 Overath, DE

⑤④ Wirkstoffzubereitungen

Die Erfindung betrifft Wirkstoffzubereitungen bestehend aus einem nicht lipoiden Tensid, einem teilweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und einem in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoff, Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffzubereitungen sowie deren Verwendung in der Tier- und/oder Humanmedizin.

DE 33 15 805 A 1

Patentansprüche

1. Wirkstoffzubereitung bestehend aus einem nicht-lipoiden Tensid, einem teilweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und einem in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoff.
5
2. Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 20 - 90 Gew.-% eines nicht-lipoiden Tensids, 10 - 80 Gew.-% eines teilweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittels und 1 - 10 Gew.-% eines in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoffs besteht.
10
3. Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengrößen im Bereich von 6 - 25 nm liegen.
- 15 4. Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 50 - 75 Gew.-% eines nicht-lipoiden Tensids, 35 - 50 Gew.-% eines teilweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittels und 1 - 5 Gew.-% eines in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoffs besteht.
20
5. Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Tensid ein Tween^(R)-Tensid enthält.
- 25 6. Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Tensid Brij 97^(R) enthält.

7. Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als teilweise mit Wasser mischbares Lösungsmittel Phenoxyethanol enthält.
- 5 8. Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als teilweise mit Wasser mischbares Lösungsmittel ein Lösungsmittel aus der Gruppe Butylacetat, 2-Butanon, Anilin, Benzylalkohol, Phenylethanol und Triacetin enthält.
- 10 9. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man einen wasserunlöslichen in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoff in Gegenwart eines nicht-lipoiden Tensids und eines mit Wasser teilweise mischbaren Lösungsmittels (Trägeröl) spontan emulgiert.
10. Verwendung von Wirkstoffzubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoffzubereitungen, gegebenenfalls nach Verdünnung mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung, am menschlichen oder tierischen Körper sublingual, intravenös oder subkutan appliziert.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen Ad-klu/c

Wirkstoffzubereitungen

Die Erfindung betrifft Wirkstoffzubereitungen bestehend aus einem nicht lipoiden Tensid, einem teilweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und einem in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoff, Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffzubereitungen sowie deren Verwendung in der Tier- und/oder Humanmedizin.

Als gebräuchliche Wirkstoff-, Arzneimittelträger werden heute unter anderem Liposomen verwendet. Der Partikeldurchmesser der Membranaggregate mit eingelagertem Wirkstoff liegt im Bereich von ca. 50 nm bis zu einigen μ m. Probleme für die Applikation der Liposomen sind eine reproduzierbare Herstellung der Größen und der Verlust von aktiver Substanz bei Kontakt mit Serumproteinen.

Eine andere Art der Formulierung von Wirkstoffen ist die Solubilisierung in Mizellen. Hier ist ein kolloiddisperser Transport von Wirkstoffen möglich, jedoch ist die Solubilisierungskapazität gering. Ein Vorteil dieser Formulierung ist aber die geringe Größe der Mizellen (ϕ = 46 nm bis 15,6 nm), die einen besseren Transport der Wirkstoffe durch Membranen ermöglicht.

Le A 22 326

Neuere Arbeiten versuchen die Mikroemulsionen zur Wirkstoffformulierung zu nutzen. Nach dem Stand der Technik ist es heute möglich aus einem Komplexemulgator (Tensid + Cotensid) Öl und Wasser innerhalb eines Dreiphasengebietes eine Mikroemulsion, d.h. eine klare, isotrope Lösung aus den Komponenten zu erzeugen. Verbunden damit ist aber das Auftreten mehrerer Phasen. Bei hohen Tensidkonzentrationen stören besonders die flüssigkristallinen Phasen. Beispiele für die Verwendung derartiger Mikroemulsionen finden sich in Badeölen und z.Tl. in den Wachswäuschen der Autowaschstraßen. Bei Verdünnung mit Wasser kommt man von der "middle phase" oder der "neat phase" der kohärenten Mikroemulsion in das Gebiet der Öl in Wasser Emulsion. Die stabile Mikroemulsion zerfällt in eine Emulsion.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, wasserlösliche Präparate, Wirkstoffe, Farbstoffe etc. derart in Mikroemulsionen zu formulieren, daß eine Verdünnung ohne Stabilitätsverlust möglich ist und genügend hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Diese Aufgabe wird gelöst durch Wirkstoffzubereitungen bestehend aus einem nichtlipoiden Tensid, einem teilweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und einem in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoff.

Bevorzugt sind Wirkstoffzubereitungen, die aus 20 - 90 Gew.-% eines nicht-lipoiden Tensids, 10 - 80 Gew.-% eines teilweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittels und 1 - 10 Gew.-% eines in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoffs bestehen.

- 8 -

. 5 .

- Besonders bevorzugt sind Wirkstoffzubereitungen, die aus 50 - 75 Gew.-% eines nicht-lipoiden Tensids, 35 - 50 Gew.-% eines teilweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittels und 1 - 5 Gew.-% eines in der Tier- und/oder Humanmedizin verwendbaren Wirkstoff bestehen.

- Als Kriterien für das mit Wasser teilweise mischbare Lösungsmittel, die auch als Öle oder Trägeröle bezeichnet werden, gelten neben der pharmakologischen Unbedenklichkeit bevorzugt eine Wasserlöslichkeit von 3 bis 19 %, Siedepunkt von $>70^{\circ}\text{C}$, insbesondere $>80^{\circ}\text{C}$, ein Molekulargewicht von <300 , insbesondere <250 und daß sie für den Wirkstoff (Farbstoff, Präparat etc.) ein Lösungsmittel darstellen.

- Die wesentlichen Kriterien für das in der Wirkstoffzubereitung verwendete Tensid sind im folgenden aufgeführt.

Das toxikologisch unbedenkliche Tensid darf als binäres System mit Wasser keine festen flüssig-kristallinen Phasen bilden.

- Bevorzugt enthält das Tensid 10 EO-Gruppen und sein lipophiler Rest besteht aus mehr als 6 C-Atomen.

Nicht zwingend jedoch bevorzugt sind solche Tenside, die mit dem Trägeröl eine Mischungslücke bilden.

Tenside sind grenzflächenaktive Stoffe, deren Moleküle aus einem hydrophilen und einem oleophilen Teil bestehen. In der Tabelle wurden nur exemplarische nichtionische Tenside angegeben, die die ganze Bandbreite der in Frage
5 kommenden Verbindungen verdeutlichen. Vom Diethylenglykolbutylether über den Hexylglykolhexylether zum Decaglykololeat sind die Unterschiede in der Effizienz der Tenside gering.

10 Tween 80[®] ist ein pharmazeutisch zugelassenes Tensid und Triton (G-110)[®] ist ein nichttoxisches Zuckertensid.

Tween Tenside (Tween 20[®], Tween 40[®], Tween 60[®] und Tween 80[®]) ermöglichen überraschenderweise die Herstellung von verdünnbaren Mikroemulsionen, ohne daß flüssig-
15 kristalline Phasen auftreten. Polare Öle insbesondere für den Pharmagebrauch, deren Molekulargewicht unter 300 liegt, sind beispielsweise

Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenylpropanol, Phenoxylethanol, 1-Phenoxy-2-Propanol, Triacetin, Dibutylin, Glycerinether mit C₄-C₈-Ethern, Glycerinester hergestellt aus Glycerin und C₄-C₈-Carbonsäuren, oxyethylierte
20 Salicylsäureester, langkettig substituierte N-Alkylpyrrolidone, Nonylphenoldiethylenglykolether, Nonylphenoltetraethylenglykolether, Diethylenglykolphenylether, Benzoessäureglykolester, Benzoessäurepropylenglykolester,
25 Benzoessäurediethylenglykolester, Oxyäthylierte Glycerincarbonsäureester der Carbonsäuren C₄-C₈ und Anzahl der Oxyäthylengruppen n=1 bis 4.

- 5 -

. 7.

Zur näheren Bestimmung werden zu den erfindungsgemäß
verwendbaren Tensiden folgende Angaben gemacht:

Brij 97[®] Decaoxyethylenoleylether
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{10}-\text{OH}$

5 C₆EO₆ Hexaoxyethylenglykolhexylether
 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_6-\text{OH}$

C₄EO₂ Diethylenglykolbutylether
 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_2-\text{OH}$

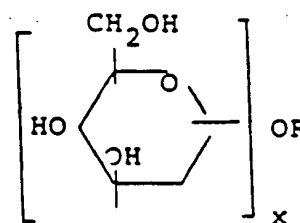
Tween 20[®] Polyoxyethylen Sorbitan Monolaurat

10 Tween 40[®] Polyoxyethylen Sorbitan Monopalmitat

Tween 60[®] Polyoxyethylen Sorbitan Monostearat

Tween 80[®] Polyoxyethylen Sorbitan Monooleat

Triton (G-10)[®] Glukoseoctylether



15 X = 1 bis 5, R ist eine Mischung von 50 % C₈ und 50 %
C₁₀ n-Alkylketten.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren, mit dem durch spontane Emulgierung wasserlösliche Präparate unter Benutzung eines Trägeröls formuliert werden. Neu ist die Möglichkeit der Verdünnung der Mikroemulsion ohne daß
5 dabei ein Ausfallen der Wirksubstanz oder ein Zerfall der Mikroemulsion zu einer Makroemulsion auftritt. Man erhält höhere Konzentration als in Mizellen und eine bessere Verteilung als in Liposomen. In Verbindung mit geeigneten Tensiden können Trägeröl-Tensid oder Träger-
10 öl-Tensid-Wasserkonzentrate derart formuliert werden, daß eine Verdünnung mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung ohne das Auftreten flüssigkristalliner Phasen möglich ist.

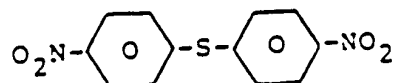
Die isotropen Mikroemulsionen sind temperaturstabil
15 von 5°C bis zum Trübungspunkt des Tensides und bieten Vorteile gegenüber den Formulierungsmethoden nach Stand der Technik bei:
Sublingualer, intravenöser und subkutaner Applikation von Wirkstoffen. Weiterhin können derartige Mikroemul-
20 sionen in wäßrigen Lösungen von Polymeren (Gelatine, Polyvinylalkohol, Acrylamid) formuliert werden. Nach dem Trocknen können feste Platten mit gelöstem Wirkstoff erhalten werden, die auch wieder wasserlöslich sind.

- 7 -

. 9 .

Tabelle 1Beispiele

4,4'-Dinitrodiphenylsulfid
 Konzentrat: 40 % (Brij 97[®] + Isopropanol)
 60 % 2-Butanon
 Wirkstoffgehalt: 1,2 %



Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt des verdünnbaren Konzentrates
30 % C ₆ EO ₆	70 % 2-Butanon	1,4 %
40 % C ₆ EO ₂	60 % 2-Butanon	1,2 %
80 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	20 % Anilin	0,4 %
75 % C ₆ EO ₆	25 % Anilin	0,5 %
90 % C ₄ EO ₂	10 % Anilin	0,2 %

1-Aminopyren

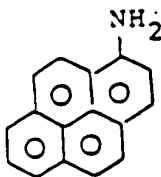


Tabelle 1 (Fortsetzung)

Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt des verdünnt. Konzentrates
70 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	30 % Phenoxyethanol	1,5 %
65 % C ₆ EO ₆	35 % "	1,75 %
88 % C ₄ EO ₂	12 % "	0,6 %
75 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	25 % Butylacetat	2,5 %
85 % C ₆ EO ₆	15 % "	1,5 %
95 % C ₄ EO ₂	5 % "	0,5 %
70 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	30 % n-Butanol	1,5 %
65 % C ₆ EO ₆	35 % "	1,75 %
85 % C ₄ EO ₂	15 % "	0,75 %
40 % (Brij [®]) + 97 Isopropanol)	60 % 2-Butanon	6 %
30 % C ₆ EO ₆	70 % "	7 %
35 % C ₄ EO ₂	65 % "	6,5 %
82 % (Brij [®]) + Isopropanol)	18 % Anilin	1,8 %
75 % C ₆ EP ₆	25 % "	2,5 %
90 % C ₄ EO ₂	10 % "	1 %

=====

Camphen

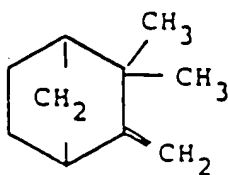


Tabelle 1 (Fortsetzung)

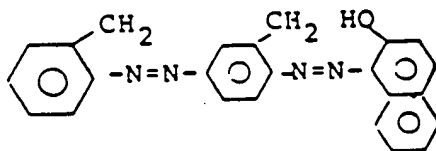
Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt des verdünnt. Konzentrat.
70 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	30 % Phenoxylethanol	1,5 %
65 % C ₆ EO ₆	35 % "	1,75 %
88 % C ₄ EO ₂	12 % "	0,6 %
75 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	25 % Butylacetat	6,25 %
85 % C ₆ EO ₆	15 % "	4,75 %
95 % C ₄ EO ₂	5 % "	1,25 %
75 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	25 % Triacetin	1,25 %
65 % C ₆ EO ₆	35 % "	1,75 %
50 % C ₄ EO ₂	50 % "	2,5 %
70 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	30 % n-Butanol	7,5 %
65 % C ₆ EO ₆	35 % "	8,75 %
85 % C ₄ EO ₂	15 % "	3,75 %
40 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	60 % 2-Butanol	15 %
30 % C ₆ EO ₆	70 % "	17,5 %
35 % C ₄ EO ₂	65 % "	16,3 %
82 % (Brij 97 [®]) + Isopropanol)	15 % Anilin	4,5 %
75 % C ₆ EO ₆	25 % "	6,25 %
90 % C ₄ EO ₂	10 % "	2,5 %
=====		

- 10 -

. 12 .

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Farbstoff Sudan IV



Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt des verdünnt. Konzentr.
70 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	30 % Phenoxylethanol	0,15 %
65 % C ₆ EO ₆	35 % "	0,175 %
88 % C ₄ EO ₂	12 % "	0,06 %
75 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	25 % Butylacetat	0,125 %
85 % C ₆ EO ₆	15 % "	0,075 %
95 % C ₄ EO ₂	5 % "	0,025 %
40 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	60 % 2-Butanon	
30 % C ₆ EO ₆	70 % "	
35 % C ₄ EO ₂	65 % "	
=====		
Flüssigkristalle		
Cholesterinacetat		
75 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	25 % Butylacetat	3,75 %
85 % C ₆ EO ₆	15 % "	2,25 %
95 % C ₄ EO ₂	5 % "	0,75 %

- 11 -
 . 13 .

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt des verdünnt. Konzent.
70 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	30 % n-Butanol	1,5 %
65 % C ₆ EO ₆	35 % "	1,75 %
85 % C ₄ EO ₂	15 % "	0,75 %
70 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	60 % 2-Butanon	9 %
30 % C ₆ EO ₆	70 % "	10,5 %
35 % C ₄ EO ₂	65 % "	9,75 %
82 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	18 % Anilin	0,9 %
75 % C ₆ EO ₆	25 % "	1,25 %
90 % C ₄ EO ₂	10 % "	0,5 %
=====		
Cholesterinoleylcarbonat		
75 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	25 % Butylacetat	6,25 %
85 % C ₆ EO ₆	15 % "	3,75 %
95 % C ₄ EO ₂	10 % "	2,5 %
40 % (Brij 97 [®] + Isopropanol)	60 % 2-Butanon	15 %
30 % C ₆ EO ₆	70 % "	17,5 %
35 % C ₄ EO ₂	65 % "	16,25 %
=====		

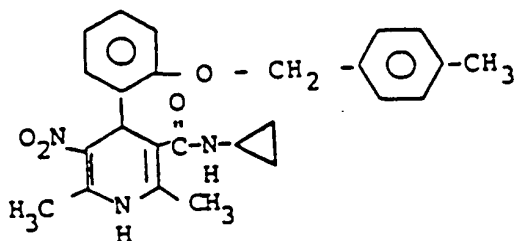
- 12 -
 . 14 .

Pharmaka

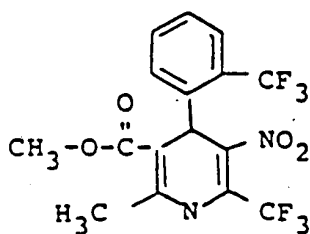
Da die verwendeten Tween® Tenside sich nur in der Kettenlänge unterscheiden, ist in den Beispielen das Tween® 80 angegeben. Es ist das effektivste der Tween® Tenside. Die Angaben für das Triton® CG-10 beziehen sich auf die reine Substanz.

Nimodipin

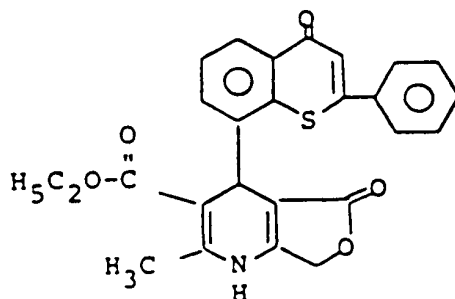
<u>Tensid</u>	<u>Öl</u>	<u>Wirkstoffgehalt</u>
65 % Tween 80	35 % (NP4 + Benzylalkohol)	3,5 %
62 % Tween 80	38 % (NP4 + Phenoxyethanol)	3,8 %
77 % Tween 80	23 % Benzylalkohol	2,3 %
70 % Tween 80	30 % Phenylethanol	3 %
70 % Tween 80	30 % Phenoxyethanol	3 %
61 % Triton CG-10	39 % (NP4 + Benzylalkohol)	3,9 %
70 % Triton CG-10	30 % (NP4 + Phenoxyethanol)	3,0 %
65 % Triton CG-10	35 % Phenoxyethanol	3,5 %
80 % Triton CG-10	20 % Benzylalkohol	2 %
70 % Triton CG-10	30 % Phenylethanol	3 %



Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt
70 % Tween 80 [®]	30 % Phenoxyethanol	2,4 %



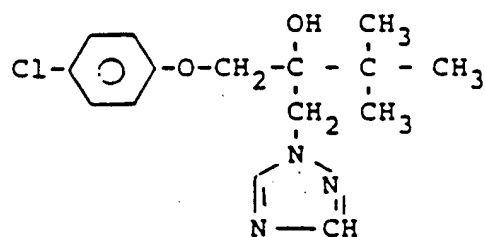
70 % Tween 80 [®]	30 % Phenoxyethanol	1,5 %
65 % Triton CG-10 [®]	32 % Phenoxyethanol	1,6 %



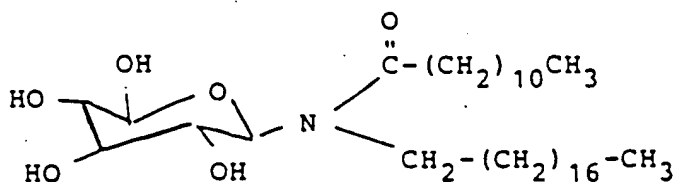
Le A 22 326

- 14 -
- 16 -

Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt
70 % Tween 80 [®]	30 % Phenoxyethanol	4,0 %
76 % Triton CG-10 [®]	24 % Phenoxyethanol	3,2 %
72 % Tween 80 [®]	28 % Triacetin	1,4 %



70 % Tween 80 [®]	+ 30 % Phenoxyethanol	3,6 %
72 % Tween 80 [®]	+ 28 % Triacetin	2,24 %
76 % Triton CG-10 [®]	+ 24 % Phenoxyethanol	2,9 %



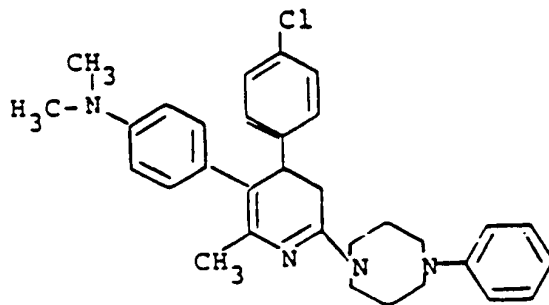
75 % Tween 80 [®]	25 % Phenoxyethanol	2,5 %
76 % Triton CG-10 [®]	24 % Phenoxyethanol	2,4 %

- 15 -

. 17.

Febantel

Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt
70 % Tween 60 [®]	30 % Phenoxyethanol	4,5 %
80 % Triton CG-10 [®]	20 % Phenoxyethanol	3 %
90 % Tween 80 [®]	10 % Benzylalkohol	1,5 %
90 % Tween 80 [®]	10 % Phenylethanol	1,2 %
70 % Tween 80 [®]	30 % Benzoessäureglykolester	1,5 %



Tensid	Öl	Wirkstoffgehalt
70 % Triton 80 [®]	Benzoessäureglykolester	2,1 %

GERMAN PATENT OFFICE

DOS 3315805 A1

Applicant: Bayer AG

Preparations of active ingredients

The invention relates to preparations of active ingredients, consisting of a non-lipoid surfactant, a solvent which is partially miscible with water and an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine, process for the production of the preparations and their use in animal and/or human medicine.

Patent Claims

1. Preparation of active ingredients, consisting of a non-lipoid surfactant, a solvent which is partially miscible with water and an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine.
2. Preparation of active ingredients according to claim 1, characterised in that it consists of 20 - 90 % by weight of a non-lipoid surfactant, 10 - 80 % by weight of a solvent which is partially miscible with water and 1 - 10% by weight of an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine.
3. Preparation of active ingredients according to claim 1, characterised in that the particle sizes lie in the range 6 to 25 nm.
4. Preparation of active ingredients according to claim 1, characterised in that it consists of 50 - 75 % by weight of a non-lipoid surfactant, 35 - 50 % by weight of a solvent which is partially miscible with water and 1 - 5 % by weight of an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine.
5. Preparation of active ingredients according to claim 1, characterised in that it contains as the surfactant a Tween® surfactant.
6. Preparation of active ingredients according to claim 1, characterised in that it contains as the surfactant Brij 97®.
7. Preparation of active ingredients according to claim 1, characterised in that it contains phenoxyethanol as the solvent which is partially miscible with water.
8. Preparation of active ingredients according to claim 1, characterised in that it contains as the solvent which is partially miscible with water a solvent from the group butyl acetate, 2-butanone, aniline, benzyl alcohol, phenylethanol and triacetin.

9. Process for the production of preparations of active ingredients, characterised in that an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine and is insoluble in water is spontaneously emulsified in the presence of a non-lipoid surfactant and a solvent (carrier oil) which is partially miscible with water.
10. Use of active ingredients according to claim 1, characterised in that the preparations of active ingredients are applied sublingually, intravenously or subcutaneously to the human or animal body, optionally after diluting with water or with physiological saline.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen AD-klu/c

Preparations of active ingredients

The invention relates to preparations of active ingredients, consisting of a non-lipoid surfactant, a solvent which is partially miscible with water and an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine, process for the production of the preparations and their use in animal and/or human medicine.

At the moment, liposomes are used *inter alia* as conventional carriers for active ingredients and medicaments. The particle diameter of the membrane aggregates having an embedded active ingredient lies in the region of ca. 50 nm to a few μm . Problems for the application of liposomes are reproduction of the sizes and the loss of active substance upon contact with serum proteins.

Another type of formulation of active ingredients is solubilization in micellae. Here, colloid-disperse transport of active ingredients is possible, but the solubilization capacity is low. However, an advantage of this formulation is the small size of the micellae ($\varnothing = 46 \text{ nm}$ to 15.6 nm), which enables the active ingredients to be better transported through membranes.

More recent work has been carried out in an attempt to use the micro-emulsions to formulate active ingredients. According to the state of the art, it is possible today to produce from a complex emulsifier (surfactant + co-surfactant) oil and water, within a three-phase field, a micro-emulsion, i.e. a clear, isotropic solution of the components. However, linked with this is the occurrence of several phases. At high surfactant concentrations, the liquid-crystalline phases become especially disturbed. Examples of the use of such micro-emulsions may be found in bath oils and partly in wax washes of car washes. Upon dilution with water, there is a change from the "middle phase" or the

"neat phase" of the coherent micro-emulsion to the field of the oil in water emulsion.
The stable micro-emulsion breaks down into an emulsion.

It is the aim of the invention to formulate water-soluble preparations, active ingredients, dyestuffs etc., into micro-emulsions in such a way that it is possible to dilute them without a loss of stability, and a sufficiently high concentration of active ingredient is attained. This problem is solved by preparations of active ingredients, consisting of a non-lipoid surfactant, a solvent which is partially miscible with water and an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine.

Preparations of active ingredients which consist of 20 - 90 % by weight of a non-lipoid surfactant, 10 - 80 % by weight of a solvent which is partially miscible with water and 1 - 10% by weight of an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine, are preferred.

Preparations of active ingredients which consist of 50 - 75 % by weight of a non-lipoid surfactant, 35 - 50 % by weight of a solvent which is partially miscible with water and 1 - 5 % by weight of an active ingredient which may be used in animal and/or human medicine, are preferred in particular.

The criteria for the solvents which are partially miscible with water, which may also be called oils or carrier oils, are that they are pharmacologically acceptable, preferably have a water-solubility of 3 to 19 %, a boiling point of $>70^{\circ}\text{C}$, especially $>80^{\circ}\text{C}$, a molecular weight of <300 , especially <250 , and that they form a solvent for the active ingredient (dyestuff, preparation, etc.).

The essential criteria for the surfactant used in the active ingredient preparation are listed in the following.

As a binary system with water, the toxicologically acceptable surfactant should not form a solid liquid-crystalline phase.

The surfactant preferably contains 10 EO groups and its lipophilic radical consists of more than 6 C-atoms.

Not compulsory, but preferable are the surfactants which form a miscibility gap with the carrier oil.

Surfactants are surface-active substances, whose molecules consist of a hydrophilic and an oleophilic moiety. In the table are given, merely by way of example, non-ionic surfactants which depict the whole range of the compounds in question. From diethylene glycol butylether through hexylglycol hexylether to decaglycol oleate, the differences in efficiency of the surfactants are small.

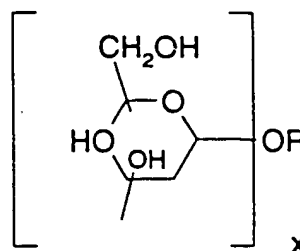
Tween 80® is a pharmaceutically permissible surfactant and Triton (G-110)® is a non-toxic sugar surfactant.

Tween surfactants (Tween 20®, Tween 40®, Tween 60® and Tween 80®) surprisingly enable dilutable micro-emulsions to be produced without the occurrence of liquid-crystalline phases. Polar oils especially for pharma usage, whose molecular weight lies below 300, are for example

benzyl alcohol, phenyl ethanol, phenyl propanol, phenoxy ethanol, 1-phenoxy-2-propanol, triacetin, dibutyrin, glycerol ethers with C₄-C₈-ethers, glycerol esters produced from glycerol and C₄-C₈-carboxylic acids, oxyethylated salicylic acid esters, long-chain substituted N-alkylpyrrolidones, nonylphenol diethylene glycol ethers, nonylphenol tetraethylene glycol ethers, diethylene glycol phenylethers, benzoic acid glycol esters, benzoic acid propylene glycol esters, benzoic acid diethylene glycol esters, oxyethylated glycerol-carboxylic acid esters of C₄-C₈ carboxylic acids and the number of oxyethylene groups $n = 1$ to 4.

For closer evaluation, the following details are given in the surfactants that may be used according to the invention:

Brij 97®	decaoxyethylene oleyl ether $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{10}-\text{OH}$
C_6EO_6	hexaoxyethylene glycol hexyl ether $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_5 - (\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_6 - \text{OH}$
C_4EO_2	diethylene glycol butyl ether $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3 - (\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_2 - \text{OH}$
Tween 20®	polyoxyethylene sorbitan monolaurate
Tween 40®	polyoxyethylene sorbitan monopalmitate
Tween 60®	polyoxyethylene sorbitan monostearate
Tween 80®	polyoxyethylene sorbitan monooleate



Triton (G-10®) glucose octyl ether

X = 1 to 5, R is a mixture of 50 % C_8 and 50 % C_{10} n-alkyl chains.

The invention also relates to a process with which water-soluble preparations are formulated by spontaneous emulsification, using a carrier oil. What is new is the possibility of diluting the micro-emulsion without precipitation of the active ingredient or break-down of the micro-emulsion to a macro-emulsion. Higher concentrations are obtained than in micellae and better distribution is obtained than in liposomes. In conjunction with appropriate surfactants, carrier oil/surfactant or carrier oil/surfactant/water concentrates may be formulated such that dilution with water or physiological saline is possible without the occurrence of liquid-crystalline phases.

The isotropic micro-emulsions are temperature-stable from 5°C up to turbidity point of the surfactant and offer advantages over the formulation methods according to the prior art:

Sublingual, intravenous and subcutaneous application of active ingredients. In addition, this type of micro-emulsion can be formulated in aqueous solutions of polymers

(gelatins, polyvinyl alcohol, acrylamide). After drying, solid plates containing dissolved active ingredient may be obtained, and these may be dissolved again in water.

Table 1

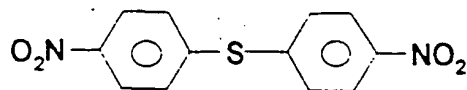
Examples

4,4'-dinitrodiphenyl sulphide

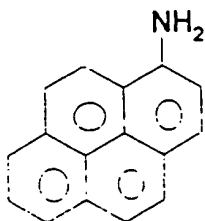
concentrate: 40% (Brij 97® + isopropanol)

60% 2-butanone

content of active ingredient: 1.2%



surfactant	oil	active ingredient content of the dilutable concentrate
30% C ₆ EO ₆	70% 2-butanone	1.4%
40% C ₆ EO ₂	60% 2-butanone	1.2%
80% (Brij 97® + isopropanol)		
75% C ₆ EO ₆	20% aniline	0.4%
90% C ₄ EO ₂	25% aniline	0.5%
	10% aniline	0.2%



1-aminopyrene

Table 1 (continuation)

surfactant	oil	active ingredient content of the dilutable concentrate
70% (Brij 97® + isopropanol)	30% phenoxyethanol	1.5%
65% C ₆ EO ₆	35% “	1.75%
88% C ₄ EO ₂	12% “	0.6%
75% (Brij 97® + isopropanol)	25% butyl acetate	2.5%
85% C ₆ EO ₆	15% “	1.5%
95% C ₄ EO ₂	5% “	0.5%
70% (Brij 97® + isopropanol)	30% n-butanol	1.5%
65% C ₆ EO ₆	35% “	1.75%
85% C ₄ EO ₂	15% “	0.75%
40% (Brij 97® + isopropanol)	60% 2-butanone	6%
30% C ₆ EO ₆	70% “	7%
35% C ₄ EO ₂	65% “	6.5%
82% (Brij 97® + isopropanol)	18% aniline	1.8%
75% C ₆ EO ₆	25% “	2.5%
90% C ₄ EO ₂	10% “	1 %

camphene

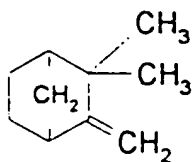
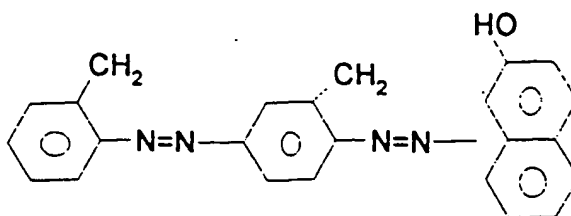


Table 1 (continuation)

surfactant	oil	active ingredient content of the dilutable concentrate
70% (Brij 97® + isopropanol) 65% C ₆ EO ₆ 88% C ₄ EO ₂	30% phenoxyethanol 35% " 12% "	1.5% 1.75% 0.6%
75% (Brij 97® + isopropanol) 85% C ₆ EO ₆ 95% C ₄ EO ₂	25% butyl acetate 15% " 5% "	6.25% 4.75% 1.25%
75% (Brij 97® + isopropanol) 65% C ₆ EO ₆ 50% C ₄ EO ₂	25% triacetin 35% " 50% "	1.25% 1.75% 2.5%
70% (Brij 97® + isopropanol) 65% C ₆ EO ₆ 85% C ₄ EO ₂	30% n-butanol 35% " 15% "	7.5% 8.75% 3.75%
40% (Brij 97® + isopropanol) 30% C ₆ EO ₆ 35% C ₄ EO ₂	60% 2-butanol 70% " 65% "	15% 17.5% 16.3%
82% (Brij 97® + isopropanol) 75% C ₆ EO ₆ 90% C ₄ EO ₂	15% aniline 25% " 10% "	4.5% 6.25% 2.5 %

Table 1 (continuation)

Dyestuff Sudan IV



surfactant	oil	active ingredient content of the dilutable concentrate
70% (Brij 97® + isopropanol)	30% phenoxyethanol	0.15%
65% C ₆ EO ₆	35% “	0.175%
88% C ₄ EO ₂	12% “	0.06%
75% (Brij 97® + isopropanol)	25% butyl acetate	0.125%
85% C ₆ EO ₆	15% “	0.075%
95% C ₄ EO ₂	5% “	0.025%
40% (Brij 97® + isopropanol)	60% 2-butanone	
30% C ₆ EO ₆	70% “	
35% C ₄ EO ₂	65% “	

liquid crystals

cholesterin acetate

75% (Brij 97® + isopropanol)		
85% C ₆ EO ₆	25% butyl acetate	3.75%
95% C ₄ EO ₂	15% “	2.25%
	5% “	0.75%

Table 1 (continuation)

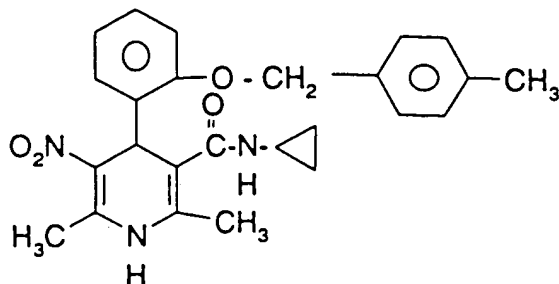
surfactant	oil	active ingredient content of the dilutable concentrate
70% (Brij 97® + isopropanol)	30% n-butanol	1.5%
65% C ₆ EO ₆	35% “	1.75%
85% C ₄ EO ₂	15% “	0.75%
70% (Brij 97® + isopropanol)	60% 2-butanone	9%
30% C ₆ EO ₆	70% “	10.5%
35% C ₄ EO ₂	65% “	9.75%
82% (Brij 97® + isopropanol)	18% aniline	0.9%
75% C ₆ EO ₆	25% “	1.25%
90% C ₄ EO ₂	10% “	0.5 %

cholesterin oleyl carbonate

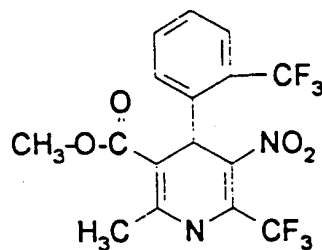
75% (Brij 97® + isopropanol)		
85% C ₆ EO ₆	25% butyl acetate	6.25%
95% C ₄ EO ₂	15% “	3.75%
	10% “	2.5%
40% (Brij 97® + isopropanol)		
30% C ₆ EO ₆	60% 2-butanone	15%
35% C ₄ EO ₂	70% “	17.5%
	65% “	16.25%

Since the Tween® surfactants employed only differ in their chain lengths, Tween® 80 is indicated in the examples. This is the most effective of the Tween® surfactants. Data relating to Triton® CG-10 refer to the pure substance.

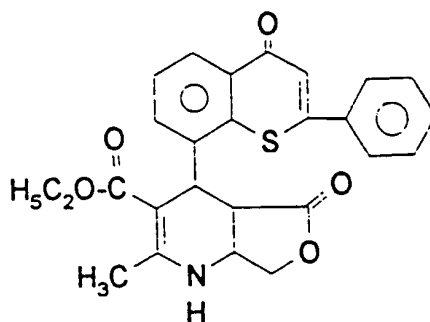
surfactant	oil	content of active substance
65% Tween 80	35% (NP4 + benzyl alcohol)	3.5%
62% Tween 80	38% (NP4 + phenoxyethanol)	3.8%
77% Tween 80	23% benzyl alcohol	2.3%
70% Tween 80	30% phenylethanol	3%
70% Tween 80	30% phenoxyethanol	3%
61% Triton CG-10	39% (NP4 + benzyl alcohol)	3.9%
70% Triton CG-10	30% (NP4 + phenoxyethanol)	3.0%
65% Triton CG-10	35% phenoxyethanol	3.5%
80% Triton CG-10	20% benzyl alcohol	2%
70% Triton CG-10	30% phenylethanol	3%



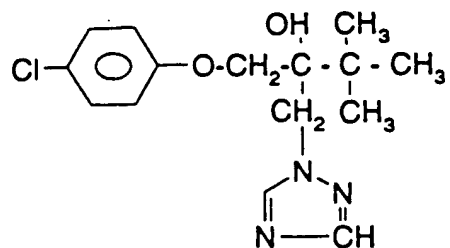
surfactant	oil	content of active substance
70% Tween 80®	30% phenoxyethanol	2.4%



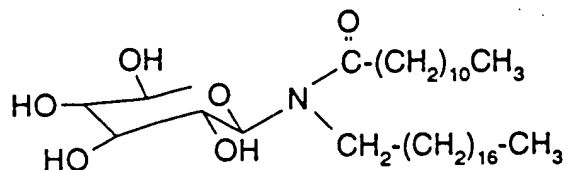
70% Tween 80®	30% phenoxyethanol	1.5%
65% Triton CG-10®	32% phenoxyethanol	1.6%



surfactant	oil	content of active substance
70% Tween 80®	30% phenoxyethanol	4.0%
76% Triton CG-10®	24% phenoxyethanol	3.2%
72% Tween 80®	28% triacetin	1.4%



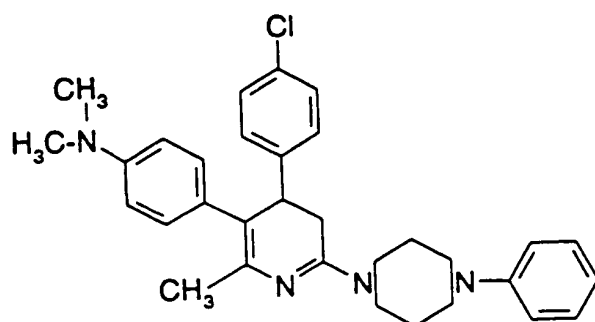
70% Tween 80®	+ 30% phenoxyethanol	3.6%
72% Tween 80®	+ 28% triacetin	2.24%
76% Triton CG-10®	+ 24% phenoxyethanol	2.9%



75% Tween 80®	25% phenoxyethanol	2.5%
76% Triton CG-10®	24% phenoxyethanol	2.4%

Febantel

surfactant	oil	content of active substance
70% Tween 60®	30% phenoxyethanol	4.5%
80% Triton CG-10®	20% phenoxyethanol	3%
90% Tween 80®	10% benzyl alcohol	1.5%
90% Tween 80®	10% phenyl ethanol	1.2%
70% Tween 80®	30% benzoic acid glycol ester	1.5%



surfactant	oil	content of active substance
70% Triton 80®	benzoic acid glycol ester	2.1%